

氏名	寺 田 洋 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4018 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Inhibition of excitatory neuronal cell death by cell-permeable calcineurin autoinhibitory peptide (膜透過型calcineurin阻害ペプチドによる神経細胞死の 抑制)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 筒井 公子 助教授 宮崎 正博

学位論文内容の要旨

グルタミン酸誘導による興奮性神経細胞死において、FK506やシクロスポリンなどの免疫抑制剤はアポトーシスから神経細胞を保護する有効な物質である。免疫抑制剤は2つの活性を抑制する。1つはカルシウム／カルモジュリン依存性リン酸化酵素（カルシニューリン）活性、もう1つはFK binding proteinファミリーのようなpeptidyl-prolyl *cis-trans*-isomerase活性である。この研究において、蛋白質導入法を用いてカルシニューリンの役割を検証し、グルタミン酸誘導による神経細胞死に対する治療薬となりうる物質を作製した。我々は、蛋白質導入ドメインとして11個のアルギニンを用いて膜透過型カルシニューリン自己抑制ペプチドを作製した。このペプチドは培養神経に高い効率で導入され、カルシニューリンのリン酸化活性を抑制し、グルタミン酸誘導による神経細胞死を抑制した。これらの結果より、カルシニューリンは興奮性神経細胞死において重要な役割を担っており、膜透過型カルシニューリン自己抑制ペプチドは興奮性神経細胞死から神経細胞を保護する新しい治療薬となりうることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、11個のアルギニンを用いた膜透過型カルシニューリン自己抑制ペプチドによりグルタミン酸惹起性の培養神経細胞障害を検討したものである。蛋白質導入ドメインに連結したカルシニューリン自己抑制ペプチドは、培養神経に高い効率で導入されカルシニューリンのリン酸化活性を抑制し、グルタミン酸惹起性の神経細胞死を抑制した。この結果はカルシニューリンがグルタミン酸惹起性興奮性神経細胞障害において重要な役割を担っていることを確認し、膜透過型カルシニューリン自己抑制ペプチドが興奮性神経細胞死から神経細胞を保護する新しい治療薬となりうる可能性があることが示された。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。